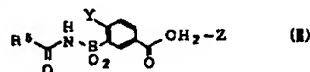




- 3) 4-(4-クロル-3-メチルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩である前記第1項記載の化合物
- 4) 4-(4-クロル-3-メトキシカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩第1項記載の化合物である前記
- 5) 4-(4-クロル-3-シクロヘキシルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩化合物である前記第1項記載の化合物
- 6) 一般式 I の化合物を製造するに当たり、

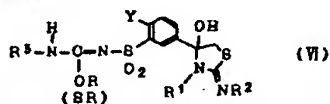
a) 一般式 II



(式中 R<sup>3</sup> および Y は前記した意味を有し Z は

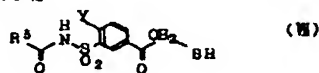
(式中 M はアルカリあるいはアルカリ土類金属を表わす) を有するその金属塩を場合によつては塩基の存在下に酸 R<sup>3</sup>-COOH の反応性誘導体と反応させるか、あるいは

c) 一般式 VII



(式中 R はアルキルを意味し R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および Y は前記した通りの意味を有する) を有する 2-ハロゲン-5-(2-イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-4-イル)-ベンゼンスルホン酸イソ尿素エーテル、-イソチオ尿素エーテルを加水分解的に分解させるか、あるいは

d) 一般式 VIII



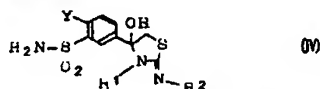
特開昭52-51364(2)  
無機あるいは有機酸の活性エステルの誘導を表わす) を有する化合物を一般式 III (これは式 II a および II b の両方の式で存在しうる)



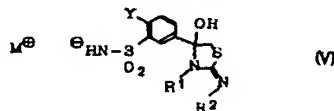
(III a) (III b)

(式中 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記した意味を有する) を有するチオ尿素と反応させるか、あるいは

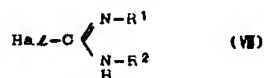
b) 一般式 IV



を有する化合物、その酸付加塩あるいは一般式 V

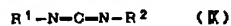


を有する化合物を式 VI



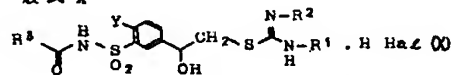
(式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および Y は前記した意味を有し、Hal は塩基あるいは臭素を表わす) を有する化合物と反応させるか、あるいは

e) 式 VII の化合物をカルボジイミド IX



(式中 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記した意味を有する) と反応させるか、あるいは

f) 一般式 X

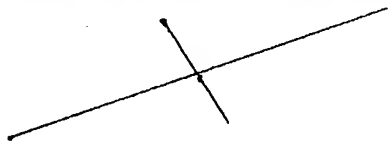


(式中 R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> および Y は前記した意味を有し Hal は塩基あるいは臭素を表わす) を有する化合物を酸化剤で処理し、

そして場合によつては方法 a)~f) により得ら

れる一般式Ⅰの化合物を有機あるいは無機酸を用いてその酸付加塩にあるいは得られる一般式Ⅰの化合物の塩を塩基を用いて式Ⅰの遊離の塩基性化合物にあるいはアルカリあるいはアンモニウム塩に交換することを特徴とする、一般式Ⅰの化合物の製造方法。

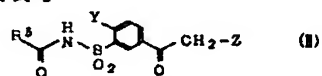
- 7) 前記第1項による化合物から成るかもしくはそれを包含している塩類利尿作用を有する医薬製剤。
- 8) 前記第1項による化合物を場合によつては薬剤上の組体および/または安定剤と共に治療上の目的に適した使用形となすことを特徴とする塩類利尿作用を有する医薬製剤の製法。



同じかまたは異なつていて水素、1～4個の炭素原子を有する低級アルキル残基を有するかあるいはR<sup>5</sup>が水素である場合R<sup>4</sup>は5～8個の炭素原子を有するシクロアルキル残基を意味し、その他R<sup>4</sup>はR<sup>2</sup>はまたN原子と共同して5～7員の飽和複素環を形成できる)でありそしてYは塩基あるいは臭素を意味する)を有するチアゾリジン誘導体およびその薬理学的に受容され得る塩に関する。

本発明の対象はさらに下記すなわち

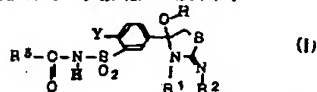
a) 一般式Ⅱ



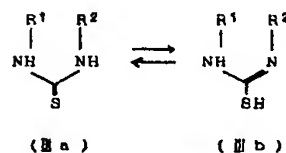
(式中R<sup>5</sup>およびYは前記した意味を有しそしてZは無機あるいは有機酸の活性エステルの残基を有する化合物を式ⅡaおよびⅡbの両方において存在し得る一般式Ⅱ

3. 発明の詳細な説明

本発明の対象は一般式Ⅰ

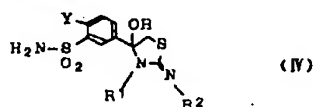


[式中R<sup>1</sup>は1～4個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニルであり、R<sup>2</sup>は場合によつては1～2個の炭素原子を有するアルコキシ基によつて置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニル残基、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、アルキル部分中に1～2個の炭素原子を有するフェニルアルキル残基を意味し、そして式中R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はまた共同して場合によつては枝分れの2～4個の炭素原子を有するアルケレン鎖を有し得、R<sup>5</sup>は水素、1～5個の炭素原子を有する低級アルキルあるいはアルコキシであるかあるいはアミノ基-NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>(ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は

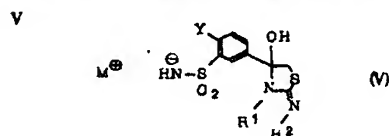


(式中R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記した意味を有する)を有するチオ尿素と反応させるか、あるいは

b) 一般式Ⅲ



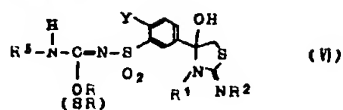
を有する化合物、その酸付加塩あるいは一般式Ⅳ



(式中Mはアルカリあるいはアルカリ土類金属を意味する)を有するその金属塩を酸R<sup>5</sup>-COOH

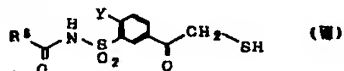
の反応性錯体と場合によつては塩基の存在下に反応させるか、あるいは

c) 一般式 VI



(式中 R はアルキルを意味し R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および Y は前記の意味を有する) を有する 2-ハロゲン-5-(2-イミノ-1,5-チアゾリジン-4-オール-4-イル)-ベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテルまたは-イソチオ尿素エーテルを加水分解的に分解させるか、あるいは

d) 一般式 VII



を有する化合物を式 VIII

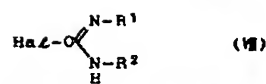
その酸付加塩あるいは得られる一般式 I の化合物の塩を塩基を用いて式 I の遊離の塩基性化合物あるいはアルカリもしくはアンモニウム塩に変換する

ことを特徴とする一般式 I の化合物の製法である。

無機酸としては例えば塩化水素酸および臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、ならびに硝酸、りん酸およびアミドスルホン酸があげられる。

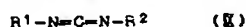
有機酸としてはあげられるのは例えばギ酸、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミントラ酢酸、メタンスルホン酸、ドートルエンスルホン酸その他である。

化合物 I はまたその互変異性形態 Ia でも存



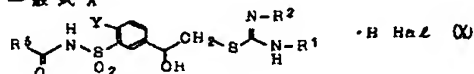
(式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および Y は前記の意味を有し、そして Hal は塩基あるいは臭素を換わす) を有する化合物と反応させるか、あるいは

e) 式 VIII の化合物をカルボジイミド IX



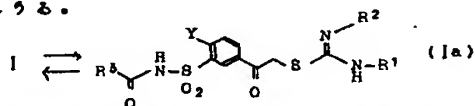
(式中 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記の意味を有する) と反応させるか、あるいは

f) 一般式 X



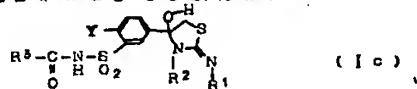
(式中 R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup> および Y は前記した意味を有し、Hal は塩基あるいは臭素を換わす) を有する化合物を酸化剤で処理し、そして場合によつては方法 a)~f) によつて得られる一般式 I の化合物を有するあるいは無機酸を用いて

在しうる。



本発明による式 I の化合物はその他にもその可能な幾何異性体構造において存在しうる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が異なる場合式 I の環状化合物は開放鎖互変異性形 I を経て式 I c を有する位置異性化合物およびその酸付加塩



と平衡状態で存在する。環状異性体 I あるいは I c またはその酸付加塩のいずれが優先的に存在するかは、空間的により小さい置換分が優先的にチアゾリジン環系の 5 位に存在する特定置換における置換分 R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> の異なる空間充てんの程度による。本発明による化合物に就いては簡単さのためにそれぞれの物質について可能

な異性体または互変異性形の一方のみが生ずる。

前記a)に記載されている方法は好ましくは化合物Ⅰをチオ尿素Ⅱとモル比1:1~1:1.5において反応させることにより実施される。チオ尿素を比較的大きいモル過剰に用いても、一般に何ら格別の利益は得られない。反応は好ましくは例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサラン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のような極性有機溶媒のような不活性溶媒中で行われる。しかしながら特に好ましい反応溶媒としては酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルのような酢酸低級アルキルエステル、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール特にメタノール、エタノール、イソプロパノールならびに例えばアセトン、メチルエチルケトンのような低級ジアルキルケトンが良いことが判つた。上記単独の

ための溶媒とそれより適しない溶媒との混合物のような上記溶媒の混合物もまた使用されることができる。例えばメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムであり、その際合目的には極性溶媒が過剰に存在しているべきである。その際反応相手はそれぞれの溶媒に懸濁または溶解状態で存在し得る。原則上は反応相手は特にまたそれぞれのチオ尿素が可能な限り低い融点で自由に取扱われる場合に溶媒の使用なしに反応され得る。しかしながらその場合発熱反応進行のために副反応が出現し得、従つてこの方法の改良は溶媒を使用する操作方法に対してさほど利益をもたらさない。反応は極よく発熱的に進行し0℃~100℃好ましくは10℃~70℃で実施され

得る。20℃~55℃の温度範囲が特に好都合なことが判つた。

反応時間は反応温度に広く依存し比較的高い温度範囲では2分間ないし比較的低い温度では60時間である。好都合な温度範囲では反応時間は1秒に5分~40時間である。

しばしば化合物Ⅰはその懸付加塩の形で反応進行中に難溶性となつて分離してくる。その際場合によつては反応終了時に適当な沈殿剤を後から添加することにより収量を高めることができる。沈殿剤としては例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、四塩化炭素のような炭化水素が用いられ、特に酢酸エチルエステルおよび酢酸n-ブチルエステルのようなアルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステルや例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエー

テルおよびジ-n-ブチルエーテルのような4~8個の炭素原子を有するジアルキルエーテルが特に適していることが判つた。反応実施後に溶媒が得られた場合、合目的には化合物Ⅰの塩を場合によつては反応溶媒を前以つて濃縮後前記沈殿剤の一つを用いて沈殿させるか、あるいは好ましくは前記沈殿剤の一つの中に溶媒を攪拌下に伊過して不均質な汚染物を除去する。化合物Ⅰとチオ尿素Ⅱとの反応は最適に実施する場合は實際上定量的に進行するので、得られる所望の化合物の粗生成物は直接すてに分析上純粋である。

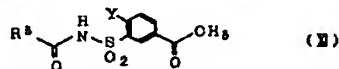
使用されるチオ尿素Ⅱについては文献上記載されている物質が最も大きく問題となる。これらは既知の方法でアミンとイソチオシアナート、確化炭素あるいはチオホスゲンとの反応により調製される(ホフベン-ワイル(Houben-Weyl))

の「メトーデン・デル・オルガニツシエン・ヘー (Methoden der organischen Chemie)」第9巻第884頁第4版(1955)参照]。

式Ⅰの化合物において活性エステルZの残基としては例えばCl、Br、J、CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-O-があげられる。

式Ⅰの化合物は多くのそれ自体既知の方法により取得できる。

一般式Ⅰ(式中R<sup>5</sup>およびYは前記した意味を有しそしてZは塩基あるいは臭素である)の化合物の好ましい調製法は一般式Ⅱ

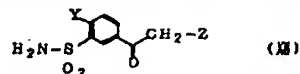


を有する化合物を例えば元素状塩素あるいは臭素、塩化スルフル、モノクロル尿素、臭化第二銅、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸

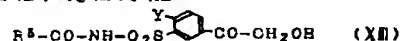
有機および無機酸の活性誘導体と反応せしめることにより取得できる。一般式Ⅱの中間生成物は文献上既知の方法によりそして方法b)あるいはc)と同様にして2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホンイルアミド[アルツナイミツ、タルフォルシニウシグ(Arzneimittelforschung)第15巻第269頁(1965)参照]から調製され得る。

前記b)に記載されている方法によれば一般式Ⅳのスルファモイルチアゾリジンをハロゲン化アシルおよび酸無水物、アシル-1-イミダゾール、イソシアナート、カルバミン酸ハロゲン化物のような酸R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>Hの上記反応性誘導体と合目的には塩基の存在下に反応せしめる。アシル化剤としては好ましい室温で液体である酸クロリド、カルボン酸無水物およびアルキルイソシアナートが用いられるので、反応は純粋な

イミドのようなハロゲン化剤と既知の条件下で反応せしめるかあるいは一般式Ⅲ



のα-ハロゲン-ケトン中のスルファモイル基を方法b)に記載されている酸R<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>Hの活性誘導体を用いて文献上既知の方法でアシル化することになる。式Ⅲ(式中Zはハロゲンでなくもう一つの活性エステルの残基を意味する)の化合物は例えば式Ⅳ



を有するα-ヒドロキシケトンを経験上既知の条件下でメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、臭化チオニル、三塩化りん、三臭化りん、オキシ塩化りん、p-ニトロベンゾイルクロリドのような

アシル化剤中で行われ得る。しかしながら反応は例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、アセトン、酢酸エステル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような極性有機溶媒中で行われるのが好ましく、その際イソシアナートとの反応は上記溶媒中におけるその他好ましくはまた例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールのような低級アルコール中あるいはそれらと水との混合物中において行われる。

アシル化反応を可能な限り特定のメスルホンアミド基において穏和な条件下で行わせるために、合目的には塩基例えば水酸化物、メタラート、エチラート、イソプロピラート、第三ブチラート、炭酸塩、アルカリあるいはアルカリ土類金属のメチルスルホンイルメチドを使用して

操作し、これらはスルホンアミド基を周知のように脱プロトン化しその酸化合物Ⅳをそのアシル化に先立つて一般式Ⅴの塩に変換し、次いでこれがアシル化剤と反応せしめられる。塩Ⅴはなかなく反応媒質中でアシル化段階に先立つて直接製造され単離されることなく続いて直ちに反応に付される。

-50℃~+60℃なかなく0℃~+50℃合目的的には18℃~25℃で操作する。

しかしまた換則的には塩Ⅴは単離され続いて上記アシル化剤の一つと反応せしめられ得る。化合物Ⅴの調製および単離のためには、好ましくは式Ⅳのチアゾリジンに適當な溶媒例えば水あるいはメタノール中1~12モルの塩基例えばKOHまたはNaOCH<sub>3</sub>を加え次いで水溶液を濃縮乾燥または40℃以下で減圧下蒸発させるか、あるいは例えばジエチルエーテル、ジイソプロピ

ルエーテル、ベンゼン、トルエン、石油エーテル、酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル、アセトン あるいは上記溶媒の混合物のような適當な沈殿剤を用いて有機媒質から塩を沈殿させるようにして操作する。

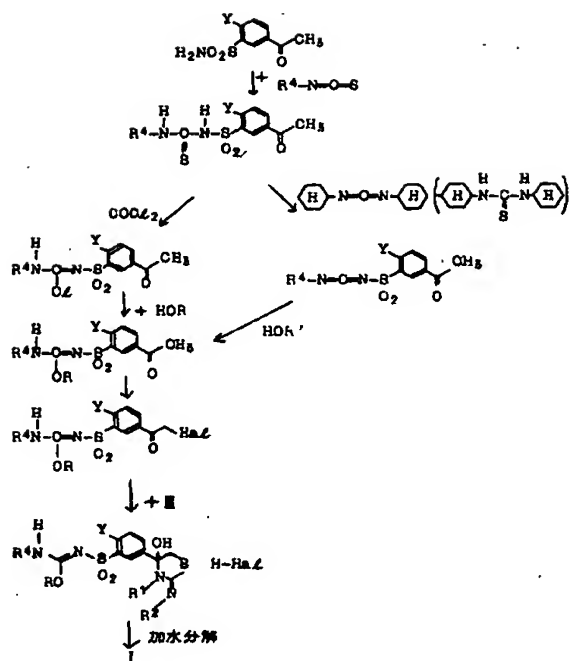
単離された一般式Ⅴの化合物に液体アシル化剤を作用させる。これは純粋なあるいは不活性溶媒中なかなく反応媒質として記載されている溶媒中に溶解して滴下される。その際6時間~5日間-10℃~+45℃なかなく15℃~50℃の温度でそれぞれのアシル化剤を作用させ反応進行をメタノール、エタノール、メタノール/ベンゼン(5:1)混合物その他のような適當な蒸餾剤を用いシリカゲルでの薄層クロマトグラフィーにより追跡する。後処理に際しては好ましくは気体状のHBrあるいはHClを酸性反応が得られるまで導入し、次いで反応混合物を蒸

圧下に55℃以下の温度で蒸餾しそして残物をなかなくメタノール、エタノールあるいはイソプロパノール中沈澱して行われる。無機塩は伊達あるいは遠心分離し所望のチアゾリジン1を酸付加塩の形で溶媒を新たに蒸発させたのちあるいは方法a)に記載されている沈殿剤の一つを用いて沈殿させることにより得る。カルバミン酸ハロゲン化物としてはまず第一に塩化物が適する。

出発物質としてあげられているベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテルおよび-イソチオ尿素エーテルの方法b)に記載されている分解は合目的的にはアルカリ加水分解により行われる。イソ尿素エーテルはまた酸性媒質中でも良好な結果をもつて分解され得る。

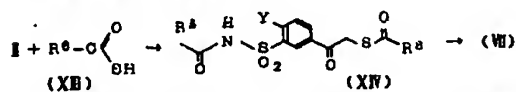
ベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテルは文献上既知の方法により製造される。例えば4-

ハロゲン-3-スルファモイルアセトフェノンアルキルイソチオシアナートを用いて2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-チオ尿素に変換することができる。後者を例えばホスゲンを用いてアルコールと反応させることにより2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-イソ尿素に転移させ、これを方法a)と同様にしてハロゲン化し続いて終りに式Ⅵのチオ尿素と反応させることができる。ホスゲンの代りにジシクロヘキシルカルボジイミドを用いた場合、2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-カルボジイミドが得られ、これからアルコールを用いて同様に記載されている2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-イソ尿素が得られる。記載されている経路は後記式により明示される。



既知万法と開眼にして製造される。

方法d)およびe)に用いられている式Ⅲの化合物は種々の方法で得られる。例えば、式Ⅲの化合物は式XIIのチオカルボン酸好ましくはチオ酢酸( $R^1=CH_3$ )を用いて2当量の塩基例えばKOHの存在下に水溶液中あるいはアルコール性媒質中で一般式XIVのチオエステルに交換されることができ、これは弱アルカリ性媒質中で加水分解されて式Ⅲの化合物となる。



製造のためのもう一つの可能性は化合物Ⅱと、例えばジメチルホルムアミド中 0℃～40℃の温度で不活性溶媒中における硫化水素ナトリウムあるいはカリウムとの反応のような硫化水素アルカリ金属との反応である。

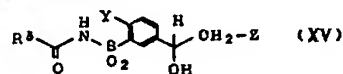
方法 1) によれば、一般式 X の化合物を適當な

方法d)によれば式Ⅲの化合物を溶解中式Ⅲの既知化合物と反応させる。溶解としては1~4個の炭素原子を有する低級アルコールならびに例えば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルのようなアルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルが特に適している。反応は一般に0℃~60℃でなかんずく15℃~35℃の適温範囲で行われ、反応時間は5~60時間である。

万法)を実施するには、式Ⅲのメルカプトケ  
トンを例えばジオキサソ、ナトラヒドロフラン、  
酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステルのよ  
うな無水の極性不活性溶媒中式Ⅲのカルギイ  
ミドと1:1のモル割合で反応させる。反応は  
0℃~40℃好ましくは10℃~30℃で行うことが  
でき、その反応時間は1~20時間になる等  
である。式Ⅲの化合物は既知であるかあるいは

酸化剤なかんずく活性マンガンの(Ⅱ)オキシドを用いて式Ⅰの化合物またはその酸付加塩に交換する。溶媒としては例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロルエタンのようななかんずくハロゲン化炭化水素が用いられ、その酸反応は0℃~40℃なかんずく20℃~30℃で10~60時間行われる。

式Xの化合物へは、例えば、式Ⅱ（式中Zはなにかんずく塩素あるいは臭素を意味する）を有するハロゲンクトンを例えばアルツナイミツナルフォルシュウング第22巻第2095頁（1972）の記載に従い、適当な還元剤なにかんずく水素化銅炭、ナトリウムを用いメタノール中0℃～25℃の温度で式XV



を有する化合物に交換して行われる。化合物XV



はハロゲン化アルキルとして式Ⅰのチオ尿素と反応して式Ⅹのイソチクロニウム塩となる。その反応条件は方法a)のそれに相当する。

酸との塩形成には、式ⅠおよびⅤの化合物に適当な溶媒中式Ⅱ-2の酸を加える。その酸化合物ⅠあるいはⅤを純粋な酸中に、これらが液体であるまたは40℃より決定的に高くない融点を有する限り0~40℃で加えることができる。しかしながら好ましくは例えば水のような溶媒中あるいは例えばジオキサン、アトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエチルケトン等々のような有機溶媒中で操作する。その酸1~4個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適している。その場合化合物Ⅰ1モル当り1~1.5モルとして化合物Ⅴ1

モル当り2~2.5モルの酸が用いられるがしかながら多量の酸を用いることもできる。合目的的には0℃~40℃好ましくは10℃~25℃の温度で操作する。反応は適度に発熱性である。

水溶液中で操作する場合、酸Ⅱ-2が加えられた後に化合物ⅠまたはⅤが直ちに溶解し対応する酸付加化合物が分離することはめづたにない。合目的には溶媒が得られる酸には水を慎重に蒸発させることにより、なかんずく凍結乾燥により不発明による塩を単離する。有機溶媒中で操作するとそれぞれの酸Ⅱ-2が加えられた後に酸付加塩が溶解性で分離してくる。溶液が得られたならば、酸付加化合物を場合によつては即ちつて適量過剰な低級酸を用いて分離させる。低級酸としては方法a)において同じ目的のために記載されている溶媒が適している。

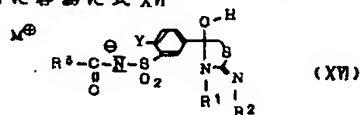
酸付加生成物はまた非常に高い純度等級で非

常にしばしば粘稠な油の形かあるいは無定形のガラス様生成物の形で沈殿する。この無定形生成物は場合によつては有機溶媒で処理しながら40℃~80℃に加熱することにより結晶化する。結晶化を促進する溶媒としては特に酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-ブチルエステルのようなアルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステルならびにアセトンあるいはメチルエチルケトンのような低級ジアルキルケトン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルあるいはジ-n-ブチルエーテルのような低級ジアルキルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンおよびある場合にはまたメタノール、エタノール、イソプロパノールあるいはn-ブタノールのような低級アルコールが適している。

酸付加生成物は適当な溶媒中で1モルの塩基

と処理することにより一般式Ⅰの化合物へ脱プロトン化され得る。塩基としては例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムあるいはバリウムの各水酸化物のような無機水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムあるいは重炭酸カリウムのような炭酸塩あるいは重炭酸塩、アンモニアおよびトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチル-ジシクロヘキシルアミンのようなアミンの溶液があげられる。

過剰の塩基を添加する場合化合物Ⅰはアシルスルファモイル基をさらに脱プロトン化して非常に容易に式ⅩⅦ



( $\text{R}^1-\text{R}^2$ 、YおよびMは前記した意味を有する)

の塩に交換される。その際無定形の本発明による化合物 I を製造するためには非常に狭い pH 範囲内で操作せねばならず、それは置換分  $R^1$ ~ $R^3$  の性質の如何に依じて 4~6 であり、滴定曲線を用意することにより調べられる。

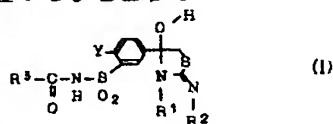
水性媒質中で操作する場合、遊離の塩基性化合物 I が場合によつては難溶性状態で分離してくる。これはすなわち有機溶媒なかんずく酢酸エチルエステルを用いて抽出することにより分離且つ単離され得る。有機反応性媒質中で操作する際には 1~4 個の炭素原子を有する低級アルコールなかんずくメタノールおよびエタノールが特定の模式において通ずる。しかしながらまた酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコール-ジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドその他も使用される。化合物 I への反

応は自然発生的に行われる。反応は -55℃~100℃なかんずく 0℃~25℃で行われる。水と混和しうる有機溶媒が用いられる場合、場合によつては反応混合物を前以つて濃縮後式 I の遊離塩基を水を加えることにより沈殿させる。水と混和しない溶媒を使用する際には好ましくは反応後反応混合物を水洗し有機溶媒を場合によつては前以つて乾燥後蒸発させるようにして操作する。


本発明による式 I の化合物またはその酸付加塩のうち以下のものが特別に意味がある。すなわち、 $R^1$  がメチル、エチル、あるいはアリルを意味し、 $R^2$  が場合によつてはメトキシあるいはエトキシ基によつて置換されている 1~4 個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニル残基、シクロアルキル残基および前記された意味のフェニルアルキル残基を含む化合物、お




よび式中  $R^1$  および  $R^2$  はまた共同して 2~4 個の炭素原子を有するアルケニル鎖を被覆してもよく、Y は塩基あるいは臭素を意味し、 $R^3$  はメチルあるいは前記した意味における  $-NR^4R^5$  を被覆す化合物である。

本発明により実施例に記載されている 4-(3-スルファモイル-フェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オールその他に例えばまた以下の表に掲げられている一般式 I の化合物またはその酸性および塩基性塩



が取得される。

$R^1$	$R^2$	$R^3$	Y
1 $\text{O}_2\text{H}_5$		$\text{CH}_3$	Cl
2 $\text{OH}_5$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$\text{OH}_5$	Cl

3 $\text{O}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{OOH}_5$	$\text{CH}_3$	Cl
4 $\text{O}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	Cl
5 $\text{C}_2\text{H}_5$		$\text{OCH}_3$	Cl
6 $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	Cl
7 $\text{OH}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{OCH}_3$	Cl
8 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{OCH}_3$	Cl
9 $\text{OH}_5$	$\text{CH}_3$ $-\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	Cl
10 $\text{CH}_3$		$\text{O}_2\text{H}_5$	Cl
11 $\text{OH}_5$	$\text{OH}_5$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	Cl
12 $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	Cl
13 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}(\text{OH}_5)-\text{CH}_3$	Cl
14 $\text{CH}_3$	$-\text{OH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}(\text{OH}_5)-\text{CH}_3$	Cl
15 $\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$ $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{OO}_2\text{H}_5$	Cl
16 $\text{O}_2\text{H}_5$		$\text{OO}_2\text{H}_5$	Cl

17	CH <sub>3</sub>		CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OL	52	OH <sub>3</sub>		NH-CH <sub>3</sub>	Br
18	CH <sub>3</sub>		CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	53	OH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	NH-CH <sub>3</sub>	Br
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CL	54	OH <sub>3</sub>		NH-CH <sub>3</sub>	Br
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH <sub>2</sub>	CL	55	OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CL
21	CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH=CH-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	CL	56	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		CL
22	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	OL	57	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-NH-	CL
23	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH <sub>2</sub>	CL	58	CH <sub>3</sub>		-NH-	CL
24		-(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH <sub>2</sub>	CL	59	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-NH-	CL
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH-CH <sub>3</sub>	OL	40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-OH <sub>2</sub>	-NH-	CL
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	NH-CH <sub>3</sub>	CL	41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH-	OL
27		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH-CH <sub>3</sub>	OL	42		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	OL
28		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NH-CH <sub>3</sub>	CL	43	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-NH-	CL
29	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>3</sub>	Br	44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-	Br
30	OH <sub>3</sub>		NH-CH <sub>3</sub>	Br					
31	OH <sub>3</sub>		NH-CH <sub>3</sub>	Br					
45	CH <sub>3</sub>		-N-	CL	58	CH <sub>2</sub> =OH-CH <sub>2</sub>	CH=CH-CH <sub>2</sub>	-N	OL
46	OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N-	CL	59	CH <sub>3</sub>		-N	CL
47	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-N-	CL	60	CH <sub>3</sub>	-OH <sub>2</sub> -	-N	CL
48	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CL	61	CH <sub>3</sub>		-N	CL
49	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OL	62	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(OH) <sub>2</sub>	-N	CL
50	CH <sub>2</sub> =OH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =OH-CH <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CL	65	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-N	CL
51	CH <sub>3</sub>		-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CL	64	OH <sub>3</sub>		-N	CL
52	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CL	65	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N	CL
53	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CL	66	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-N	CL
54	OH <sub>3</sub>		-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CL					
55	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	-N	CL					
56	CH <sub>3</sub>		-N	CL					
57		-(OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N	CL					

本方法生成物は価値ある医薬であり、そして非常に良好な利尿性および塩分排泄作用によりすぐれている。

いくつかの特許明細書には4-フリール-1,3-チアゾリジン-4-オール誘導体の紅門直腸性ZHB刺激性および利尿性作用について報告されている〔ドイツ特許公開公報第1,958,674号明細書および米国特許第3,671,534号明細書参照〕。その場合、芳香族スルホンアミド基のない化合物が肝要であり、その利尿作用はチアゾリジン環の特定の置換に大いに依存している。今や属すべきことに、本方法による新規生成物がこの特定の置換に関係なくベンゼン環の3位にスルホンアミド基を導入することにより非常に強い塩類利尿作用を有し、これは既知のチアゾリジン誘導体より品質的にも量的にも明らかに優れている。その上あまり強ましくな

い紅門直腸性およびZHB刺激性作用成分は大いに抑えられている。

新規な本方法生成物の塩類利尿作用はラットの50mg/48時間1回量で測定される、これらは例えばハイドロクロルチアジド(Hydrochlorothiazid)およびクロルサリドン(Chlorthalidon)のようなチアジド群の既知の商業的製剤の塩類利尿活性より優れている。その上新規な本方法生成物は長期持続性作用により表れており、これはクロルサリドンのそれにほぼ一致する。それ故新規な本方法生成物は特に高血圧性状態の治療に適しており、その際これらを、今日一般的に慣例であるように、抗高血圧剤と組み合わせることができる。

新規な本方法生成物の治療上の製剤としてはまず第一に錠剤、顆粒剤、カプセル、坐剤、並びにまた注射液と与(静脈内、皮下および筋肉

内)のためのアンブルがあげられる。本方法生成物はこれらの製剤中にいてなかなずくその服用量生成物の形で包含される。治療上の1回量は5~500mgである。これらの製剤は特に高血圧の治療の際使用の尤てんおよび生体物質の他に例えばレセルピン、ヒドララジン、グアネチジン、 $\alpha$ -メチルドーパあるいはクロニジンのような抗高血圧剤をさらに包含しうる。

その上、アルドステロン拮抗剤例えばスピロラクトンのようなカリウム保持作用化合物あるいはトリアムテレンあるいはアミロリドのようなブソイドアルドステロン拮抗剤との治療上の組み合わせ製剤も重要である。さらに、種々の使用形例えば顆粒剤、錠剤、坐剤、液剤等におけるpH-調整があげられる。

以下の実施例において実施例の観点および分解点は修正されていない。

実施例1 4-(5-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素塩塩

10.5gの3-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンをエタノールに100ml中に溶解し、5gの1,3-ジメチル-チオ尿素を添加後5分間45~50℃に加温する。一夜20℃で放置後減圧下析液を除去し、残留物をアセトンに溶解しそしてジイソプロピルエーテルと攪拌することにより生成物を沈殿させる。無定形の固形物質(分解点86℃以下)として得られる。

実施例2 4-(5-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-エチル-2-イソプロピルイミノ-

1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩

3.7g (0.01モル) の 3-アセチルスル  
フアミル-2-ブロム-4'-クロルアセトフェ  
ノンおよび 1.5g (0.01モル) の 1-エチル  
-5-イソプロピルチオ尿素をアセトン 50cc  
中 5~5 分間 50℃ に加温しそして一夜放置後  
無色結晶を濾過する。融点 169℃ (分解)。

実施例 5 4-(4-クロル-3-メチルアミ  
ノカルボニルスルファモイル-フェ  
ニル)-5-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オ  
ール臭化水素酸塩

実施例 2 と同様にして 2-ブロム-4'-クロ  
ル-3-メチルアミノカルボニルスルファモイ  
ル-アセトフェノンおよび 1,5-ジメチルチ  
オ尿素から得られる。融点 188℃ (分解)。

カルボニルスルファモイル-アセトフェノンお  
よび 1,5-ジアリルチオ尿素から得られる。融  
点 193℃ (分解)。

実施例 6 4-(3-ロ-ブチルアミノカルボ  
ニルスルファモイル-4-クロル-  
フェニル)-5-メチル-2-メチ  
ルイミノ-1,3-チアゾリジン-4  
-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-3'-ロ-ブチルアミノカルボニルス  
ルファモイル-4'-クロル-アセトフェノンおよ  
び 1,5-ジメチルチオ尿素から得られる。融点  
147℃ (分解)。

実施例 7 4-(3-ロ-ブチルアミノカルボ  
ニルスルファモイル-4-クロル-  
フェニル)-2-イソプロピルイ  
ミノ-3-メチル-1,3-チアゾリ

実施例 4 3-エチル-2-エチルイミノ-4  
-(4-クロル-3-メチルアミ  
ノカルボニルスルファモイルフェニル)  
-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-4'-クロル-3-メチルアミノカ  
ルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよ  
び 1,5-ジエチルチオ尿素から得られる。融点  
185℃ (分解)。

実施例 5 3-アリル-2-アリルイミノ-4  
-(4-クロル-3-メチルアミ  
ノカルボニルスルファモイルフェニル)  
-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-4'-クロル-3-メチルアミノ-

ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-3'-ロ-ブチルアミノカルボニル  
スルファモイル-4'-クロル-アセトフェノン  
および 1-イソプロピル-5-メチル-チオ尿  
素から得られる。融点 181℃ (分解)。

実施例 8 4-(4-クロル-3-メトキシカ  
ルボニルスルファモイル-フェニル)  
-5-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-4'-クロル-3'-メトキシカルボ  
ニルスルファモイル-アセトフェノンおよび  
1,5-ジメチル-チオ尿素そして脱くジエチル  
エーテル 80cc を用いる沈殿により得られる。  
分解点 105℃ 以下。

実施例 9 4-(3-エトキシカルボニルスル  
フアモイル-4-クロル-フェニル)  
-5-メチル-2-メチルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして  
5-エトキシカルボニルスルファモイル-2-  
ブロム-4'-クロル-アセトフェノンおよび  
1,3-ジメチルチオ尿素から得られる。分解点  
152℃以下。

実施例 10 4-(3-エトキシカルボニルスル  
フアモイル-4-クロル-フェニル)  
-2-イソブチルイミノ-3-メチ  
ル-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして  
5-エトキシカルボニルスルファモイル-2-

アゾリジン-4-オール臭化水素酸  
塩

実施例 11 に記載されている方法と同様にして  
5'-アセチルスルファモイル-2,4'-ジプロ  
ムアセトフェノンおよび 1,3-ジメチルチオ  
尿素から得られる。融点 201℃ (分解)。

実施例 13 4-(3-アセチルスルファモイル  
-4-ブロム-フェニル)-3-エ  
チル-2-シクロヘキシルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして  
5'-アセチルスルファモイル-2,4'-ジプロム  
-アセトフェノンおよび 1-エチル-3-シク  
ロヘキシルチオ尿素から得られ無定形の生成物  
を 35℃~40℃ の過酢酸エステル 50 cc を用い  
て結晶化させる。融点 155~158℃ (分解)。

ブロム-4'-クロル-アセトフェノンおよび 1  
-メチル-3-イソブチルチオ尿素から得ら  
れる。融点 195℃ (分解)。

実施例 11 4-(4-クロル-3-プロピオニ  
ルスルファモイル-フェニル)-3  
-メチル-2-メチルイミノ-1,3  
-チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
2-ブロム-4'-クロル-5'-プロピオニルス  
ルファモイル-アセトフェノンおよび 1,3-ジ  
メチルチオ尿素から得られ、溶液を傾倒して除  
去し無定形の沈殿を酢酸エステル 50 cc を用い  
て結晶化させる。分解点 105℃ 以下。

実施例 12 4-(3-アセチルスルファモイル  
-4-ブロム-フェニル)-3-メ  
チル-2-メチルイミノ-1,3-チ

実施例 14 4-(3-アセチルスルファモイル  
-4-クロル-フェニル)-2-シ  
クロヘキシルイミノ-3-メチル-  
1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
5'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'  
-クロル-アセトフェノンおよび 1-メチル-  
3-シクロヘキシルチオ尿素から得られ、生  
成物を酢酸エステル 50 cc を用いて沈殿させ無  
定形の物質を少量のエーテルと磨砕すること  
により結晶化させる。分解点 72℃ 以下。

実施例 15 4-(3-アセチルスルファモイル  
-4-クロル-フェニル)-3-ア  
リル-2-アリルイミノ-1,3-チ  
アゾリジン-4-オール臭化水素酸  
塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして  
3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'-  
クロルアセトフェノンおよび 1,3-ジアリル  
チオ尿素から得られる。生成物をエーテルと 0  
℃を用いて沈殿させ、母液を傾瀉して除去し、  
無定形の残留物を水 70 ml 中に溶解しそして薄  
膜乾燥する。分解点 120℃以下の無定形の固体  
物質として得られる

実施例 16 5-(3'-アセチルスルファモイル  
-4'-クロル-フェニル)-3-ヒ  
ドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ  
イミダゾ(2,1-b)チアゾール臭化  
水素酸塩

実施例 15 に記載されている方法と同様にし  
て 3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-  
4'-クロル-アセトフェノンおよび微細に粉砕  
された 2-イミダゾリジンチオンから得られる。

実施例 2 に記載されている方法と同様にし  
て生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿さ  
せることにより 3'-アセチルスルファモイル-  
2,4'-ジブロム-アセトフェノンおよび 1,3-  
ジ-ロ-プロピルチオ尿素から得られる。無定  
形の固体物質(分解点 125℃以下)である。

実施例 19 4-(4'-クロル-3-シクロヘキ  
シルアミノカルボニルスルファモイ  
ル-フェニル)-3-メチル-2-  
メチルイミノ-1,3-チアゾリジン  
-4-オール臭化水素酸塩

実施例 18 に記載されている方法と同様にし  
て 2-ブロム-4'-クロル-3-シクロヘキシ  
ルアミノ-カルボニルスルファモイル-アセト  
フェノンおよび 1,3-ジメチルチオ尿素から得  
られる。無定形の沈殿を酢酸エステルを用いて

無定形の固体物質(分解点 110℃以下)である。

実施例 17 4-(3'-アセチルスルファモイル  
-4'-クロル-フェニル)-2-ベン  
ジルイミノ-3-メチル-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水素  
酸塩

実施例 14 に記載された方法と同様にして 3'-  
アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'-  
クロル-アセトフェノンおよび 1-ベンジル-  
3-メチル-チオ尿素から得られる。無定形の  
固体物質(分解点 90℃以下)である。

実施例 18 4-(3'-アセチルスルファモイル  
-4'-ブロム-フェニル)-3-ロ  
-プロピル-2-ロ-プロピルイ  
ノ-1,3-チアゾリジン-4-オール  
臭化水素酸塩

固化する。無定形の固体物質(分解点 81℃  
以下)として得られる。

実施例 20 3-アリル-2-アリルイミノ-4  
-(4'-クロル-3-シクロヘキシ  
ルアミノカルボニルスルファモイ  
ル-フェニル)-1,3-チアゾリジン  
-4-オール臭化水素酸塩

実施例 19 に記載されている方法と同様にし  
て 2-ブロム-4'-クロル-3-シクロヘキシ  
ルアミノ-カルボニルスルファモイル-アセト  
フェノンおよび 1,3-ジアリルチオ尿素から  
得られる。無定形の固体物質(分解点 101℃以  
下)として得られる。

実施例 21 3-エチル-4-(4'-クロル-3-  
シクロヘキシルアミノカルボニ  
ルスルファモイル-フェニル)-2-  
イソブチルイミノ-1,3-チアゾリ

## ジシ-4-オール臭化水素酸塩

実施例 19 に記載されている方法と同様にして 2-ブロム-4'-クロル-3'-シクロヘキシルアミノ-カルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよび 1-エチル-3-イソブチル-チオ尿素から得られる。融点 156℃ (分解)。

実施例 22 3-(3-アセチルスルファモイル-4-ブロム-フェニル)-5-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール臭化水素酸塩

4.1 g (0.01 モル) の 3'-アセチル-2,4'-ジブロムアセトフェノンをメタノール 40 ml 中 1 g (0.01 モル) の 2-チアゾリジンチオンと 10 分間 45~50℃ に加温し、次いで 10 時間 20℃ に放置し、続いて強力に攪拌されている酢酸エステル 100 ml 中に滴下する。無定形

-4-クロル-フェニル)-5-メチル-2-(2-フェニル-エチルアミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 23 に記載されている方法と同様にして 3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'-クロル-アセトフェノンおよび 1-メチル-3-(2-フェニルエチル)-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質 (分解点 105℃ 以下) である。

実施例 25 4-(3-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-ロ-プロビル-2-ロ-プロビルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 23 に記載されている方法と同様にして 3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-

の沈殿を酢酸エステル 40 ml で結晶化せしめる。融点 195℃ (分解)。

実施例 25 4-(3-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-エチル-2-(2-メトキシプロビルイミノ)-1,3-チオソリジン-4-オール臭化水素酸塩

3.7 g (0.01 モル) の 3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'-クロル-アセトフェノンを酢酸エステル 20 ml 中 1.5 g (0.01 モル) の 1-エチル-3-(2-メトキシプロビル)-チオ尿素と 24 時間 20℃ で攪拌する。次いでエーテル 60 ml を加え、無定形の白色沈殿をろ紙を傾斜して除去したのちエーテル 40 ml で洗浄することにより固化する。無定形の固体物質 (分解点 65℃ 以下) である。

実施例 24 4-(3-アセチルスルファモイル

4'-クロル-アセトフェノンおよび 1,3-ジ-ロ-プロビル-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質 (分解点 83℃ 以下) である。

実施例 26 3-(3-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-5-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ〔5,2-b〕ピリミジン塩酸塩

実施例 22 に記載されている方法と同様にして 3'-アセチルスルファモイル-2-ブロム-4'-クロルアセトフェノンおよび粉砕された 3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジンチオールから得られる。無定形の固体物質 (分解点 106℃ 以下) である。

実施例 27 4-(3-アセチルスルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チ



## アゾリジン-4-オール塩酸塩

## 方法 A :

9.2 g (0.02 モル) の 4-(3-アセチル  
スルファモイル-4-クロル-フェニル)-3-  
メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール臭化水素酸塩を水 80 ml 中に  
溶解し、酢酸エステル 20 ml を重層させる。そ  
の酢酸液されたガラス電極は pH 4.2 を示す。強  
く攪拌しながら pH 4.5 に達するまで飽和  $\text{NaHCO}_3$   
溶液を滴下し、有機相を分液漏斗中で分離し、  
pH 4.4、pH 4.5、pH 4.6、pH 4.6、pH 5.0、pH  
5.3 および pH 5.6 において前記に抽出をくり返  
し、合一した有機抽出フラクションを硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、減圧下約 50 ml の溶液量と  
なるまで濃縮し、エーテル性 HCl 溶液を用  
いて酸性に調整する。溶液を減圧して除去した  
のち残留物を酢酸エステルで固化させる。無定

20 ml で 40 時間強く攪拌する。溶液を減圧  
下に除去し、残留物をメタノール 50 ml 中に  
とり、メタノール性塩酸を用いて酸性に調整  
する。減圧下に溶液 10 ml を除去したのち濃  
縮して 24 時間放置し、分離してくる塩化ナト  
リウムを遠心分離し、所望の生成物をエー  
テル 40 ml を用いて沈殿させる。無定形の  
固体物質 (分解点 130~133°C) として得ら  
れる。

## 方法 B :

実施例 13 に記載されている方法と同様にし  
て 3-アセチルスルファモイル-2,4'-ジクロ  
ル-アセトフェノンおよび 1,3-ジメチルチオ  
尿素から得られる。無定形の固体物質 (分解点  
137°C 以下) である。

実施例 28 4-(3-アセチルスルファモイル  
-4-クロル-フェニル)-3-エ

形の固体物質 (分解点 135°C 以下) として得ら  
れる。

## 方法 B :

a) 6.8 g (0.02 モル) の 4-(4-クロル  
-3-スルファモイル-フェニル)-3-メ  
チル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジ  
ン-4-オール (融点 187°C (分解)) を空  
気中の通気を遮断して無水メタノール 80 ml  
中ナトリウム 0.46 g の攪拌されている溶液に  
加え、15 分間 40°C に加熱し、3 時間  
20°C において攪拌する。溶液を減圧を遮断  
して減圧下で約 50 ml の容量となるまで濃縮  
し、無水エーテル 50 ml を添加すること  
により白色結晶のナトリウムスルファミド  
酸塩を定量的な収量で得られる。

b) 前記 a) で調製された塩を無水ジオキサン  
250 ml 中に懸濁し、無水酢酸 21 g を添加後

チル-2-イソプロピルイミノ-  
1,3-チアゾリジン-4-オール塩  
酸塩

## 方法 A :

実施例 27/A に記載されている方法と同様  
にして 4-(3-アセチルスルファモイル-4-  
クロル-フェニル)-3-エチル-2-イソ  
プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オ  
ール臭化水素酸塩から得られる。無定形の固体  
物質 (分解点 77°C 以下) である。

## 方法 B :

実施例 27/B に記載されている方法と同様  
にして 3-エチル-4-(4-クロル-3-ス  
ルファモイル-フェニル)-2-イソプロピル  
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール (融  
点 175°C (分解)) から無水酢酸およびメタノ  
ール性塩酸を用いて得られる。無定形の固体物

質(分解点710以下)である。

実施例29 4-(4-クロル-3-メチルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例27/Bに記載されている方法と同様にして4-(4-クロル-3-スルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールからアシル化剤としてメチルイソシアナートをを用いることにより得られる。融点185~187℃(分解)。

実施例30 4-(4-クロル-3-シクロペンチルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

ル-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,5,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ(5,2-a)ピリミジン臭化水素酸塩

実施例22に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4'-クロル-3'-シクロペンチルアミノ-カルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよび3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジンチオールから得られる。融点180℃(分解)。

実施例33 4-(4-クロル-3-ジ-ローブピルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例15に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4'-クロル-3'-ジ-ローブ

実施例2に記載されている方法と同様にして

2-ブロム-4'-クロル-3'-シクロペンチルアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルチオ尿素から得られる。融点185℃(分解)。

実施例31 2-ベンジルイミノ-4-(4-クロル-3-シクロペンチルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例25に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4'-クロル-3'-シクロペンチルアミノ-カルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよび1-メチル-3-ベンジル-チオ尿素から得られる。融点165℃(分解)。

実施例32 3-(4-クロル-3-シクロペンチルアミノカルボニルスルファモイ

ピルアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルチオ尿素から得られる。融点205℃(分解)。

実施例34 2-ベンジルイミノ-4-(4-クロル-3-(1-ビペリジルカルボニル-スルファモイル)-フェニル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例25に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4'-クロル-3'-(1-ビペリジルカルボニル-スルファモイル)-アセトフェノンおよび1-メチル-3-ベンジル-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点128℃以下)である。

本発明の方法において使用される原料生成物の例を以下に例示する。




1. 一般式Ⅱを有するハロゲンケトン

## 1.1. ブロム化による

3'-アセチルスルファモイル-2'-ブロム-4'-クロル-アセトフェノン:

5.5g (0.02モル) の3'-アセチルスルファモイル-4'-クロル-アセトフェノンを酢酸エステル30ml中遠隔冷却器で沸騰状態まで加熱し、次いで酢酸エステル8ml中の臭素3.2g (0.02モル) の溶液2mlをすばやく滴下する。反応混合物中の臭素の色が急に消失するまで沸騰させ、次いで45℃~55℃まで冷却し残る臭素-酢酸エステル混合物を攪拌下に迅速に滴下する。50分間遠隔で攪拌し、溶媒を蒸去する。融点150℃ (少量のイソプロパノールから)。

同様の方法で表1に示されている一般式IIの2'-ブロム-アセトフェノン (R=Br) が得られる。

R <sup>2</sup>	Y	融点
O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	146℃ (分解)
CH <sub>3</sub> -O-	Cl	118℃ (分解)
O <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-	Cl	131℃ (分解)
CH <sub>3</sub> -NH-	Cl	152℃ (分解)
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -NH-	Cl	109℃ (分解)
 -NH-	Cl	112℃ (分解)
 -NH-	Cl	135℃ (分解)
 -N-	Cl	170℃ (分解) (アセトニトリルから)
(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-	Cl	178℃ (分解) (エーテル/酢酸エステルから)

## 1.2. アシル化による

3'-アセチル<sup>スル</sup>スルファモイル-2,4'-ジブロム-アセトフェノン:

18.8g (0.05モル) の2,4'-ジブロム-3'-スルファモイル-アセトフェノンを約100mlの無水酢酸中で1時間15分間遠隔煮沸し、反応混合物を冷却し、所定の生成物をジイソプロピルエーテル600mlおよび石油エーテル400mlを用いて沈殿させる。融点164℃。

同様の方法で2,4'-ジクロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンから3'-アセチルスルファモイル-2,4'-ジクロル-アセトフェノンが得られる (融点177℃)。

II. 3'-アシルスルファモイル-アセトフェノハロゲン-ケトンIIの調製法としての一般式IIは以下のようにして調製される。

II.1. 前記1.2と同様にして4'-クロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンから無水酢酸を用いて3'-アセチルスルファモイル-4'-クロルアセトフェノン (融点155℃) および無水プロピオン酸を用いて4'-クロル-3'-プロピオニル-スルファモイル-アセトフェノン (融点130℃) が得られる。

## II.2.

a) 23.4g (0.1モル) の4'-クロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンをアセトン600mlおよび2N苛性ソーダ溶液50ml中に溶解したのち0~5℃に冷却し、この温度でメチルイソシアナート6.5gを滴下する。さらに4時間室温で攪拌し、1.5ℓの水を加え、塩酸を用いてpH1~2に調整し、アセトンを蒸去し、結晶性の4'-クロル-3'-メチルアミノカルボニルスルファモイ

ル-アセトフェノン(融点154℃)を分別する。

- b) シクロヘキシルイソシアナート14gを用いる対応する反応により4'-クロル-ジ-シクロヘキシルアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノン(融点172℃)が得られる。

### II. 3

- a) 23.4g(0.1モル)の4'-クロル-ジ-スルファモイル-アセトフェノンを無水ジオキサン200ml中で粉末状無水炭酸カリウム27.6gと5時間遊走液蒸し、クロルジメチルエステル7.8mlを加えさらに5時間煮沸させる。残渣を除去し、残留物を水に溶解し、2N塩酸を用いてpH1~2に調整する。無定形に分離してくる4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルファモイル-ア

(メタノール-水から)。

副産物II.4.a)と同様にして4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルファモイル-アセトフェノンからそれぞれの操作により下記化合物が製造される。

- b) シクロペンチルアミンを用いて、4'-クロル-ジ-シクロペンチルアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノン(融点168℃)が得られる。
- c) ピペリジンを用いて4'-クロル-ジ-ペンタメチレンアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノンが無定形の油として得られ、これはこの形でその後の操作に用いられる。
- d) ジ-ロープロピルアミンを用いて4'-クロル-ジ-ジ-ロープロピルアミノカルボニルスルファモイル-アセトフェノンが

セトフェノンは少時放置後結晶化する。融点164℃(分解)。

- b) クロルジメチルエステル9.6mlを用いて対応する反応を行うとジ-エトキシカルボニルスルファモイル-4'-クロル-アセトフェノン(融点106℃)が得られる。

### II. 4

- a) 29.1g(0.1モル)の4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルファモイル-アセトフェノンをジオキサン100ml中のロープナルアミン7.5g(0.1モル)と共にオートクレーブ中100℃に6時間加熱する。残渣を除去し、残留物に水500mlを加え、2N塩酸を用いてpH1~2に調整し、数時間放置後結晶性のジ-ロープナルアミノカルボニルスルファモイル-4'-クロル-アセトフェノンを分別する。融点155℃(分解)

無定形の油として得られ、これはこの形でその後の操作に用いられる。

特許出願人 ヘキスト・アクター・エンゲゼル・シヤフト

代理人 弁理士 山下 白

6. 添付書類の目録

特開 昭52 51364 (21)

明 細 書	1 通
<del>明 細 書</del>	<del>1 通</del>
上 申 書 (優先権主張宣言)	1 通
委任状及び法人国籍証明書並びにそれらの訳文	各 1 通
優先権主張のための第 1 国出願証明書 (但し原明 細書添付) 及びその訳文 1 件	各 1 通
願 書 副 本	1 通

7. 前記以外の発明者

住 所 西ドイツ国フランクフルト/マイン、ハイムヒエン  
グエーク 39 番  
氏 名 ローマン・ムンヤヴェック